Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Würzburg
(Vorstand: Professor Dr. Fr. v. Bruchhausen)

Über die Alkaloide der chinesischen Corydalis-Knollen

(Corydalis Ambigua „Yen-Hu-So")

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
zur
Erlangung der naturwissenschaftlichen Doktorwürde

vorgelegt am 15. Juni 1938 von

Schü-Yin Wang
Huang-jen / China

Würzburg 1938

Verlag M. Dittert & Co., Dresden A 16, Pfotenhauerstraße 28/30

Berichterstatter: Professor Dr. Fr. v. Bruchhausen.

Professor Dr. G. Fischer.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die chinesische Corydalis, Corydalis Ambigua, wird in China seit langem als ein sehr wichtiges Arzneimittel geschätzt. Schon in der Dynastie Sun wurde sie, und zwar im Jahre 968 nach europäischer Zeitrechnung, in die damalige chinesische Pharmakopoe „Ke Pao — Pen Tsao" aufgenommen. Ursprünglich hieß sie Hsüan - Hu - So. Diese Bezeichnung wurde in der genannten Dynastie aus einem bestimmten Grunde abgeändert und von da an wird die chinesische Corydalis bzw. die Knollen derselben „Yen Hu-So" genannt.

Nach der botanischen Untersuchung von Hanbury[1]) gehört die chinesische Corydalis zu den Fumariaceen und stammt vom Corydalis Ambigua (Chamisso und Schlechtendal in Linaea). Die Knollen der chinesischen Corydalis, die eigentlich die Droge selbst darstellen, sind außen und innen curcumagelb gefärbt, von abgeflacht rundlicher Form. Die dünne äußere Rinde ist von gelber, hornartiger und wachsartiger Beschaffenheit. Die hornartige Beschaffenheit der chinesischen Corydalis-Knollen ist darauf zurückzuführen, daß dieselben vor dem Trocknen in der Sonne, um sie rascher abzutöten, abgebrüht worden sind, wodurch die Stärkemasse verquollen ist. Die chinesischen Corydalis sind zwar annähernd von gleicher Größe wie die japanischen Corydalis-Knollen, Corydalis Vernyi, etwa 5—10 mm, jedoch unterscheiden sie sich durch die Beschaffenheit und die Farben.

Wie das „Pen - Sao" schreibt, käme die chinesische Corydalis ursprünglich aus nordost-barbarischen Gegenden von China, welche heute als Gegenden in der Yi-Ho-Provinz, wie zum Beispiel Zen-Tai, Hao-Ping, Pin-Tsen usw., zu bezeichnen sind.

Betreffs der Wirkungen der chinesischen Corydalis-Knollen schreiben die altchinesische Pharmakopoe „Pen -Sao" und andere Werke über altchinesische Medizin, daß diese Droge ein sehr gutes tonisches, diuretisches und emmenagogisches Mittel sei. Sie sollte ferner astringierende, schmerzlindernde und sedative Eigenschaft besitzen und ein sich sehr gut bewährendes Arzneimittel in der Gynäkologie sein, besonders bei der Behandlung der Störungen nach der Geburt.

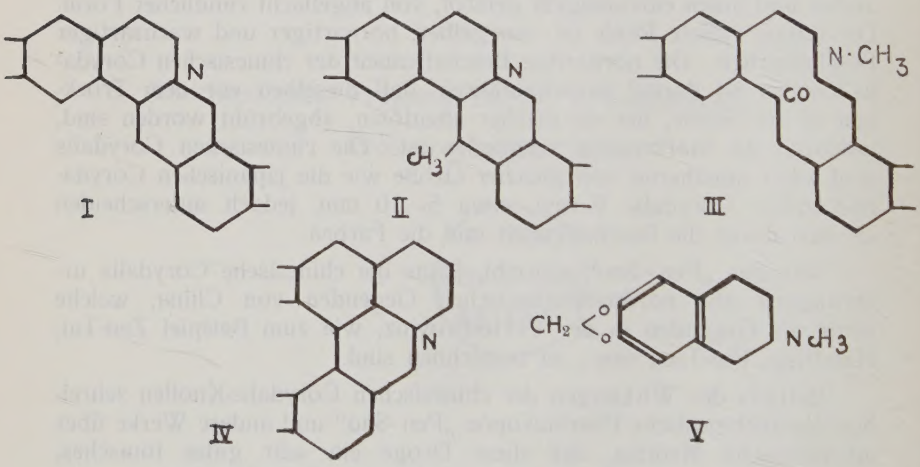
Was die chemischen Bestandteile der chinesischen Corydalis-Knollen betrifft, soll zunächst erwähnt sein, daß die Wurzelknolle sämtlicher bisher untersuchten Corydalisarten eine große Anzahl von ver-

1) Hanbury's Science paper.

schiedenartig konstituierten Alkaloiden enthalten. Gadamer und seine Mitarbeiter[2]) haben sich besonders mit Corydalis Cava beschäftigt und konnten in wissenschaftlicher und praktischer Hinsicht bedeutende Erfolge erzielen. Die weit über 20 verschiedenen Alkaloide, die in Corydalisarten gefunden wurden, sind in ihrer Struktur fast restlos aufgeklärt worden. Die Grundskelette betrachtend kann man trotz der großen Anzahl der verschiedenartig konstituierten Alkaloide eine Gruppeneinteilung aufstellen, nämlich:

1. Berberintypus (I)
2. Corydalintypus (II)
3. Corycavintypus (III)
4. Bulbocapnintypus (IV)

und das zu dem Typus der Protoalkaloide gehörige Hydrohydrastin (V).



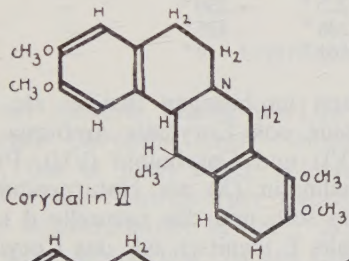
Die Knollen der Corydalis Cava enthalten nicht nur eine große Anzahl der Alkaloide von allen genannten Typen, sondern haben auch einen großen Prozentgehalt (4,9 % nach Haars Ar. 1905 243, 5 % nach Gadamer Ar. 240 19).

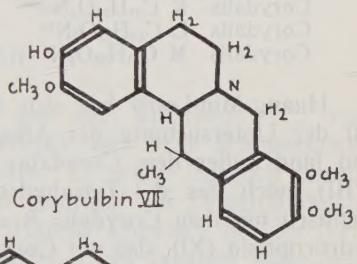
---

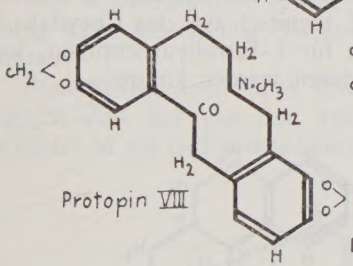
2) Zusammenstellung der Literatur s. bei R. Seka in A. Klein, Handbuch der Pflanzenanalyse, B. d. IV (1933) S. 693 Ziffer 140 a.

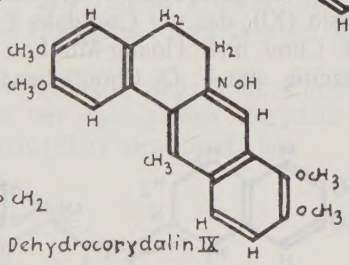
Wesentlich anders sind die Knollen von Corydalis Ambigua „Yen Hu So“. Sie enthalten zwar auch eine große Anzahl von verschiedenartig konstituierten Alkaloiden, aber nur in wesentlich geringerer Menge. Makoshi[3]) ermittelte einen Gehalt von 0,01 %.

Die Konstitutionserforschung der Alkaloide von chinesischen Corydalis ist nicht so weit fortgeschritten. Makoshi[3]), der als erster diese Droge untersucht hat, fand an tertiären Basen das Corydalin (VI), Corybulbin (VII), Protopin (VIII) und eine Substanz vom Schmelzpunkt 197° bis 199° und an quartären Basen das naturelle Dehydrocorydalin (IX), von welchem er durch Reduktion zu zwei isomeren Corydalinen vom Schmelzpunkt 135° und 159° kam. Ferner isolierte er eine quartäre Base, welche mit HCl eine rotgefärbtes, nadelförmiges Hydrochlorid bildet und durch Reduktion in eine Base mit dem Schmelzpunkt 218—219° überging, die in farblosen Nadeln kristallisiert.









Weiterhin hat sich T. Q. Chou[4]) mit der Isolierung der Alkaloide von Corydalis Ambigua befaßt und insgesamt 13 Alkaloide von A—M gefunden, von denen er außer den von Makoshi[3]) gefundenen Alkaloiden zunächst nur eins in seiner Konstitution mit gewisser Unsicherheit ermittelte, wie folgende Tabelle zeigt:

3) Arch. pharmaz. 246. 381. 1908.

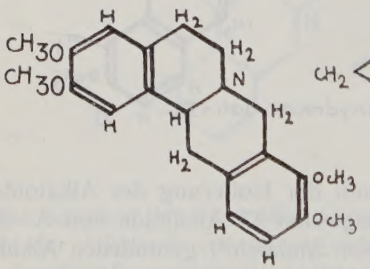
4) Chin. Journ. Physiol. 2. 203 (1928); 3. 69. 301 (1929); 7. 35 (1933); 8. 155 (1934); 10. 507 (1936).

Tabelle 1.

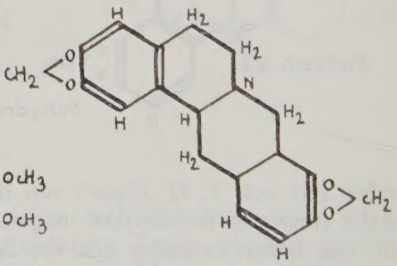
Alkaloide von chinesischen Corydalisknollen von T. Q. Chou (1934)

Name	Formel	Schmelzp.	spez. Drehung	Itendifiz.
Corydalis A	$C_{22}H_{27}O_4N$	135°	+ 295°	Corydalin
Corydalis B	$C_{20}H_{23}O_4N$	148—149°	0°	—
Corydalis C	$C_{20}H_{19}O_5N$	201°	0°	Protopin
Corydalis D	$C_{19}H_{16}O_4N$			
oder	$C_{19}H_{17}O_4N$	204°	— 295°	—
Corydalis E	—	219°	—	—
Corydalis F	$C_{20}H_{23}O_4N$	237°	— 250°	Corypalmin?
Corydalis G	$C_{21}H_{25}O_4N$	237°	+ 300°	Corybulbin
Corydalis H	—	235°	0°	—
(HBr-Salz)				
Corydalis I	—	140°	+ 112,5°	—
Corydalis J	$C_{30}H_{36}O_5N_2$	118°	+ 125°	—
Corydalis K	$C_{21}H_{25}O_4N$	225°	— 250°	—
Corydalis L	$C_{19}H_{21}O_4N$	236°	— 325°	—
Corydalis M	$C_{21}H_{24}O_5N$	161°	0°	—

Huang-Min-Lon[5]) hat sich dann im hiesigen Institut als Dritter mit der Untersuchung der Alkaloide von Corydalis Ambigua befaßt und fand außer dem Corydalin (VI) und Corybulbin (VII), Protopin (VIII), noch das d. l.-Tetrahydropalmatin (X) als Naturprodukt, das identisch mit dem Corydalis B sein soll, und das naturelle d. l.-Tetrahydrocoptisin (XI), das mit Corydalis E idenitsch ist; das Corydalis D von T. Q. Chou hielt Huang-Min-Lon für l.-Tetrahydrocoptisin, was fast gleichzeitig von T. Q. Chou[6]) bewiesen werden konnte.



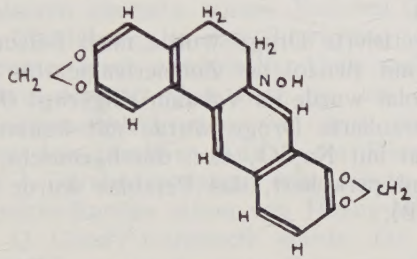
d. l.-Tetrahydropalmatin X.



d. l.-Tetrahydrocoptisin XI

5) B. 69, 1737. 1936.
6) Chin. Journal of physiology. 1936. Vol. 10. 507.

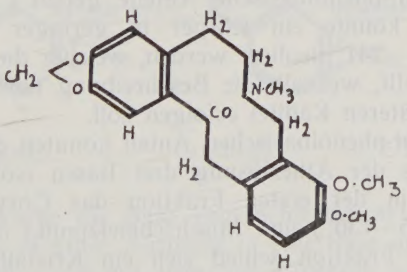
An quartären Basen fand Huang-Min-Lon[5]) außer dem Dehydrocorydalin (IX), das Makoshi[3]) schon isoliert hatte, noch das Coptisin (XII), das er durch Reduktion zu d. l.-Tetrahydrocoptisin mit dem Schmelzpunkt F = 217—218° identifizieren konnte und nach ihm sicher identisch ist mit der von Makoshi[3]) isolierten, ein rotes Hydrochlorid bildenden quartären Base, die durch Reduktion eine tertiäre Base vom Schmelzpunkt 217—218° liefert.



Coptisin (XII).

Ferner isolierte Huang-Min-Lon[5]) aus dem ätherischen Öl von chinesischer Corydalis einen Neutralkörper mit dem Schmelzpunkt 84—86°, den er nicht näher untersuchte. Er weist lediglich darauf hin, daß dieser Neutralkörper vielleicht identisch mit Dimytristylalkohol vom Schmerlzpunkt 81—82°, den Harold Eppson[7]) bei der Verseifung eines ätherischen Öls aus Corydalis Aurea erhalten hatte, sein könnte.

Zum Schluß muß noch erwähnt sein, daß T. Q. Chou[6]) in der jüngsten Zeit das von ihm aus der chinesischen Corydalis isolierte Corydalis M als β-Homochelidonin (XIII) identifiziert hat.



β-Homochelidonin (XIII).

7) C. 1935, II. 1748.

Wie aus Tabelle I und den Arbeiten von den drei genannten Autoren zu ersehen ist, stehen in der Forschung der chinesischen Corydalis-Knollen noch viele Fragen offen. Es schien daher von Interesse, eine systematische Untersuchung der chinesischen Corydalsi-Knollen vorzunehmen. Mir standen nur 7 kg der Droge, vom Shanghaimarkt herstammend, zur Verfügung, so daß die Isolierung, Reinigung und Identifizierung infolge Substanzmangel oft auf Schwierigkeiten stieß.

Die Isolierung der Hauptfraktionen wurde nach der Methode von Stoll durchgeführt.

Die fein pulverisierte Droge wurde nach Befeuchten mit Aluminiumsulfatlösung mit Benzol bei Zimmertemperatur erschöpfend perkoliert. Das Perkolat wurde im Vakuum eingeengt (Fraktion A).

Die sauer persolierte Droge wurde mit konzentrierter NH_4OH durchgeführt, dann mit Na_2SO_4 sicc. durchgemischt, und wieder mit Benzol erschöpfend perkoliert; das Perkolat wurde im Vakuum eingeengt (Fraktion B).

Fraktion A (sauerer Benzolauszug).

(Corydalin, d. l.-Tetrahydropalmatin und l.-Tetrahydrocoptisin.)

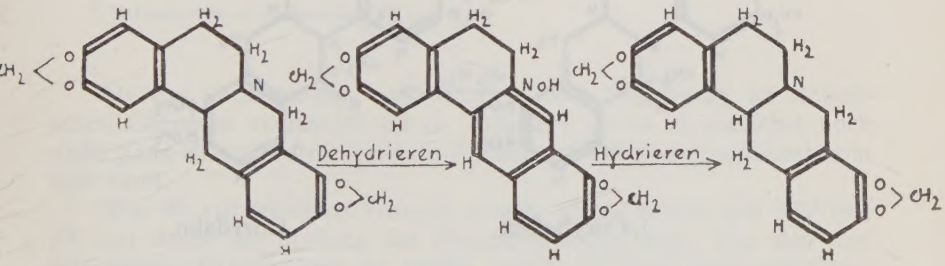
In diesem sauren Benzolauszug sollten nun die neutralen und sauren Begleitstoffe vorhanden sein. Er enthielt aber Basen, die sich durch folgende Behandlungsweise voneinander trennen lassen.

Der eingeengte saure Benzolauszug wurde mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt. Aus dieser Salzsäurelösung wurde ein Basengemisch mittels NH_4OH gefällt, das nach Wiederauflösen in Salzsäure und nach Zusatz von NH_4OH ausgeäthert wurde. Aus der Ätherlösung wurden die Basen durch Ausschüttlung mit Kalilauge in phenolbasische und nicht-phenolbasische Anteile geteilt. Aus dem phenolbasischen Anteil konnte ein Körper in geringer Menge mit dem Schmelzpunkt 240—241° isoliert werden, welcher die Hauptmenge der Fraktion B darstellt, weshalb die Beschreibung über seine Identifizierung in einem späteren Kapitel erfolgen soll.

Aus dem nicht-phenolbasischen Anteil konnten durch fraktionierte Kristallisation aus der Ätherlösung drei Basen isoliert werden, und zwar fand sich in der ersten Fraktion das Corydalin, das durch Schmelzpunkt (135—136°) und Mischschmelzpunkt identifiziert wurde. Aus der zweiten Fraktion schied sich ein Kristallgemisch aus, das durch Überführung in verschiedene lösliche Chlorhydrate in zwei Basen getrennt werden konnte, nämlich einen weiteren Anteil von Corydalin und d. l.-Tetrahydropalmatin. Das Corydalin liefert ein ver-

hältnismäßig leicht lösliches Chlorhydrat, während das d. l.-Tetrahydropalmatin ein sehr schwer lösliches Chlorhydrat ergibt. Das letztere wurde in üblicher Weise in die freie Base übergeführt, die dann durch Mischschmelzpunkt mit dem aus Berberin synthetisierten d. l.-Tetrahydropalmatin identifiziert wurde.

Während die dritte Fraktion einen weiteren Anteil von d. l.-Tetrahydropalmatin lieferte, schied sich aus der vierten Fraktion wieder das Corydalin neben einer linksdrehenden Base aus, welche ebenso wie das d. l.-Tetrahydropalmatin ein sehr schwer lösliches Chlorhydrat bildet, so daß es durch Überführung in das Chlorhydrat vom Corydalin getrennt werden konnte. Nach wiederholter Umkristallisation aus Alkohol und Chloroform schmilzt diese Base bei 204—205° (u. Z.). Der Nachweis der Dioxymethylengruppe war stark positiv. Nach dem Schmelzpunkt und dem positiven Ausfall der Dioxymethylenreaktion dürfte diese Base l.-Tetrahydrocoptisin sein, dessen Vorhandensein in chinesischen Corydalis-Knollen schon von Huang-Min-Lon[5]) angenommen und von T. Q. Chou[6]) festgestellt wurde. Da mir hier das Vergleichspräparat fehlte, so wurde diese Base zur Identifizierung mit Merkuriacetat dehydriert und die entstandene quartäre Base mit Cadmium-Zink und Schwefelsäure nach Awe[8]) wieder hydriert. Wenn die isolierte linksdrehende Base mit dem Schmelzpunkt 204—205° wirklich l.-Tetrahydrocoptisin war, so mußte sie durch Dehydrierung und Hydrierung in eine racemische Verbindung, also in das d. l.-Tetrahydrocoptisin, nach folgendem Schema übergehen:



l.-Tetrahydrocoptisin. Coptisin. d. l.-Tetrahydrocoptisin.

Tatsächlich wurde die Base vom Schmelzpunkt 204—205° durch obige Behandlung in guter Ausbeute in eine Base übergeführt, die bei 219—220° schmolz und mit dem aus Protopin synthetisierten d. l.-Tetrahydrocoptisin keine Depression ergab.

8) B. 70, 474, 1937.

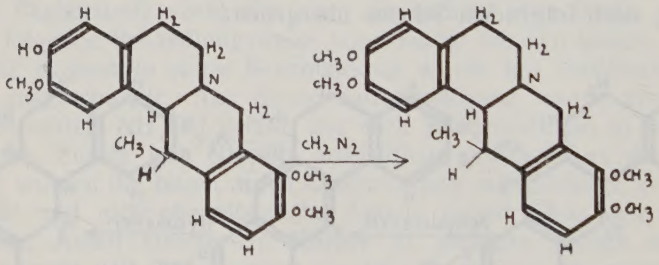
Fraktion B (alkalischer Auszug).

(l.-Tetrahydrocolumbamin.)

Aus dem eingeengten alkalischen Benzolauszug schied sich nach langem Stehen ein Kristallgemisch aus. Die Salzsäurelösung desselben wurde ammoniakalisch gemacht und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde zur Trennung von Phenolbasen mit KOH ausgeschüttelt. Aus dieser alkalischen Lösung wurde eine linksdrehende Phenolbase mit dem Schmelzpunkt 241—242° isoliert.

Methylierung der Phenolbase vom F. P. 241—242° zum l.-Tetrahydropalmatin.

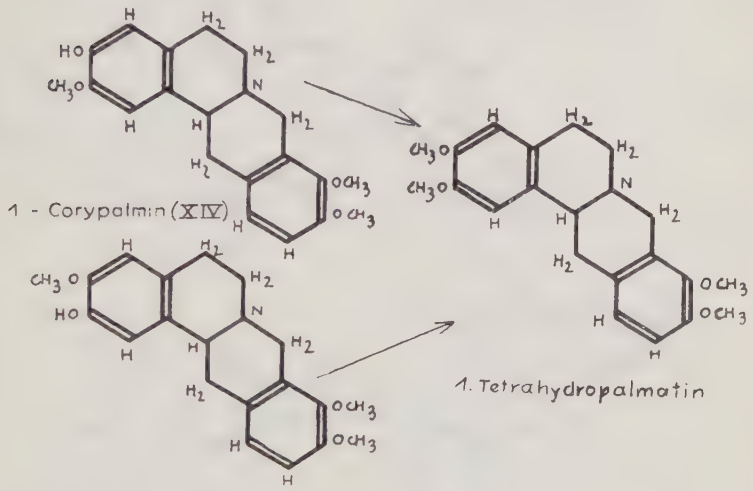
Um festzustellen, zu welchem Grundtypus diese Phenolbase gehört und ob es sich vielleicht um das linksdrehende Corybulbin handelt, das zwar noch nicht in Corydalisarten gefunden wurde, aber nach seiner rechtsdrehenden Form einen ähnlichen Schmelzpunkt aufweist (237—238°), wurde die Phenolbase vom F. P. 241—242° zunächst in Methylalkohol mit einem Überschuß von Diazomethan methyliert. Wenn es sich um l.-Corybulbin handelte, so mußte die Phenolbase nach der Methylierung in Corydalin übergehen, wie folgendes Schema zeigt:



l.-Corybulbin. Corydalin.

Das methylierte Produkt schmolz aber bei 140—141°, ließ sich mit d-Corydalin vom Schmelzpunkt 135° nicht razemisieren und zeigte eine starke Schmelzpunkt-Depression. Somit ist Corybulbin für die Phenolbase ausgeschlossen. Da die methylierte Base den gleichen Schmelzpunkt (140—141°) wie die d.-Tetrahydropalmatin aufweist, die gleiche Kristallform und die gleiche Schwerlöslichkeit in verdünnter HCl zeigt, so ist sie sichtlich der Antipode der d.-Tetrahydropalma-

tin. Die genannte Phenolbase ist also vom Berberintypus (I) und kann nach dem Schmelzpunkt nur l.-Tetrahydrocolumbamin (XV) oder l.-Corypalmin sein, da das letztere auch einen ähnlichen Schmelzpunkt hat und durch Methylierung ebenfalls in l.-Tetrahydropalmatin übergeht, wie folgendes Schema zeigt.

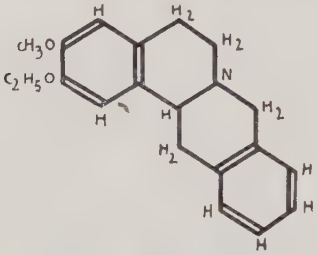


Da das l.-Corypalmin nach T. Q. Chous Vermutung im chinesischen Corydalis vorhanden ist (s. Tabelle!), so ist es zunächst noch nicht ganz sicher, ob die isolierte Phenolbase l.-Tetrahydrocolumbamin sein kann.

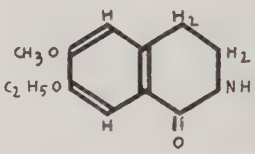
Wie die vorstehenden Formeln zeigen, unterscheiden sich XIV und XV nur durch die Stellung der Phenolhydroxylgruppe. Um also hier eine sichere Entscheidung zu treffen, wurde die Phenolbase mit Überschuß von Diazoaethan äthyliert und dann einer Oxydation mit Kaliumpermanganat unterworfen, wie sie Späth und Burger[9]) bei der Identifziierung von d-.Tetrahydrocolumbamin durchgeführt hatten. Wenn die isolierte Phenolbase vom F. R. 240—241 ° tatsächlich l.-Tetrahydrocolumbamin ist, so muß es ein oxydativer Abbau des äthylierten Produktes 6-Methoxy- 7 aethoxy-1-keto, 1,2,3,4 tetrahydroisochinolin

9) B. 59, 1486 (1926).

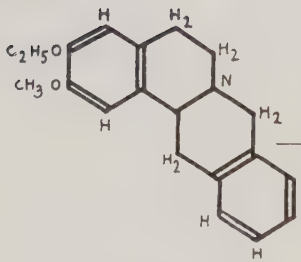
(XVI) liefern, während, wenn es sich um l-Corypalmin handelt, durch Oxydation das 6-Aethoxy 7-methoxy- 1-keto-1,2,3,4 Tetrahydroisochinolin (XVII) entstehen muß, wie folgendes Schema zeigt:



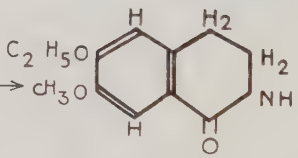
l.-Corypalmin



XVII.



l.-Tetrahydrocolumbamin

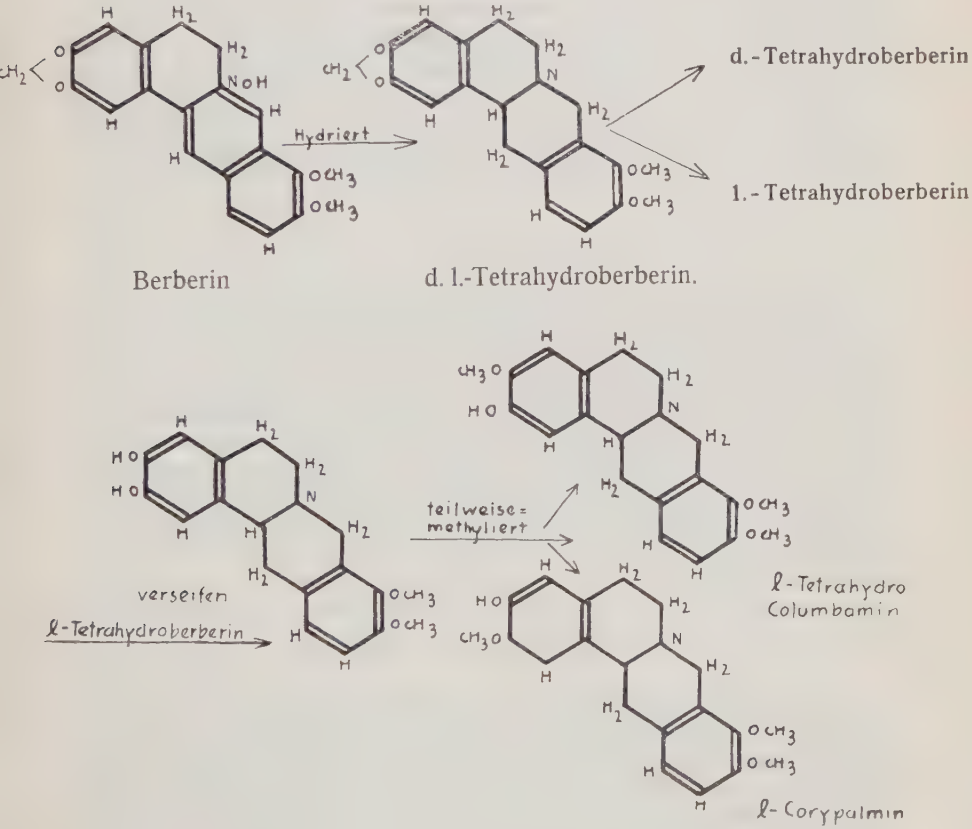


XVI.

Tatsächlich liefert die äthylierte Phenolbase ein Oxydationsprodukt, das bei 194—195° schmolz. Im Mikroschmelzpunkt-Apparat nach Koffler sublimierte die Substanz bei 186°. Das Sublimat schmolz dann bei 196°.

Da das 6-Methoxy-7-aethoxy, 1-keto, 1,2,3,4 Tetrahydroisochinolin (XVI), das das Oxydationsprodukt von Tetrahydrocolumbamin darstellt, denselben Schmelzpunkt hat (195,5°), während das 6 Aethoxy-7 methoxy, 1 keto, 1,2,3,4 tetrahydroisochinolin, das entsprechende Oxydationsprodukt von Corypalmin, schon bei 174—175° flüssig wird, also beide Schmelzpunkte um 20° differieren, so ist das resultierende corydaldinartige Oxydationsprodukt mit dem Schmelzpunkt 196° sicherlich das 6-Methoxy-7 aethoxy-1 keto-1,2,3,4 tetrahydroisochinolin (XVI) und nicht das 6 Aethoxy- 7 methoxy, 1 keto- 1,2,3,4 tetra-

hydroisochinolin (XVII). Danach ist die isolierte Phenolbase sicherlich das l-Tetrahydrocolumbamin. Ein weiterer Beweis war ja schon dadurch gegeben, daß der Schmelzpunkt der isolierten Phenolbase mit dem von d.-Tetrahydrocolumbamin (240—241°) und nicht mit dem von d.-Corypalmin (X) (235—236°) übereinstimmt. Um ganz sicher zu gehen, wurde noch das l.-Tetrahydrocolumbamin aus Berberin nach folgendem Schema dargestellt:



(XVIII)

Das Berberin wurde über Aceton-Berberin katalytisch hydriert und das entstehende d. l.-Tetrahydroberberin weiter nach Gadamer und

Voß[10]) mit Hilfe von bromkampfersulfosaurem Ammon in das d.- und l.-Tetrahydroberberin gespalten. Das l.-Tetrahydroberberin wurde dann nach Moseltig[11]) mit $AlBr_3$ zu einer Phenolbase verseift und weiter nach Späth und Burger[9]) mit Diazomethan teilweise methyliert. Es wurde nur eine geringe Menge von l.-Tetrahydrocolumbamin erhalten, das unter dem Mikroschmelzpunktsapparat bei 242—243° schmolz und mit der von mir isolierten Phenolbase einen Mikromischschmelzpunkt von 241—242° zeigte. Somit ist die von mir isolierte Phenolbase vom Schmelzpunkt 241—242° einwandfrei als das l.-Tetrahydrocolumbamin bewiesen worden, das als Naturprodukt noch nicht bekannt war.

Da das l.-Corypalmin bis jetzt nicht gefunden wurde, so ist anzunehmen, daß das von T. Q. Chou[4]) isolierte Corydalis F., welches T. Q. Chou[4]) nur auf Grund der Summenformel und der Überführung in Tetrahydropalmatin als l.-Corypalmin mit gewisser Unsicherheit bezeichnet hat (s. Tabelle!), eigentlich l.-Tetrahydrocolumbamin ist.

d. l.-Tetrahydropalmatin.

Die alkalische Benzol-Mutterlauge von den ausgeschiedenen Kristallen wurde mit stark verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt. Aus dieser Salzsäurelösung schied sich beim Stehen ein schwerlöslicher Niederschlag aus. Aus diesem wurde eine inaktive Base vom Schmelzpunkt 147—148° rein dargestellt, die durch Mikroschmelzpunkt mit dem synthetischen Präparat als d. l.-Tetrahydropalmatin identifiziert wurde, dessen Vorhandensein schon von Huang-Min-Lon bewiesen wurde.[5]) Aus derselben Fraktion, die zur Reindarstellung des d. l.-Tetrahydropalmatin führt, wurde noch ein weiterer Anteil von l.-Tetrahydrocolumbamin erhalten.

Protopin, Corybulbin.

Die von dem schwerlöslichen Chlorhydrat des d. l.-Tetrahydropalmatins getrennte Salzsäurelösung wurde ammoniakalisch gemacht und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Kalilauge ausgeschüttelt. Aus der Ätherlösung wurde eine Nichtphenolbase in undurchsichtigen, warzenartigen Gebilden vom Schmelzpunkt 202—203° isoliert, die aber durch Wechseln des zur Umkristtalisation angewendeten Lösungsmittels, und zwar nach Umlösen aus Alkohol, sich in

10) Arch. ph. 248, 43, 1910.
11) Journ. Amer. chem. Soc. 52, 2988 (1930).

durchsichtigen Säulen ausschied und einen Schmelzpunkt von 206 bis 207° zeigte. Die Base ergab mit Protopin keine Depression. Über den Schmelzpunkt des Protopins liegen in der Literatur verschiedene Angaben vor, schwankend zwischen 201—207°. Auch das aus den chinesischen Corydalis-Knollen isolierte Protopin wurde mit verschiedenen Schmelzpunkten angegeben. Makoshi[3]) erhielt das Protopin zunächst mit einem Schmelzpunkt von 197—202°, das nach Umlösung aus $CHCl_3$ Alkohol bei 207° schmolz, und nahm deshalb an, daß das aus chinesischen Corydalis-Knollen isolierte Protopin in reinem Zustande bei 207° schmolz. T. Q. Chou[4]) erhielt das Protopin trotz der Anwendung desselben Lösungsmittels ($CHCl_3 + C_2H_5OH$) mit dem Schmelzpunkt 201—202°. Auch Huang-Min-Lon[6]) hat das von ihm isolierte Protopin mit dem Schmelzpunkt 201—202° angegeben. Ich glaube daher, daß es sich hier um zwei Isomorphe handelt, die je nach dem Lösungsmittel bzw. den Mengenverhältnissen des Lösungsgemisches sich in verschiedenen Kristallformen ausscheiden. Nach meiner Beobachtung scheidet sich das Protopin aus Äther stets in undurchsichtigen Walzen mit dem Schmelzpunkt 202—203° aus, während es aus Alkohol in durchsichtigen Prismen mit dem Schmelzpunkt 207° ausfällt. Aus den Abbildungen in T. Q. Chous[4]) Arbeit ist zu ersehen, daß das von ihm aus chinesischen Corydalis-Knollen isolierte Protopin mit dem Schmelzpunkt 201° undurchsichtig warzenförmig ist. Ebenso hat das von Huang-Min-Lohn[12]) aus denselben Drogen isolierte Protopin mit dem Schmelzpunkt 201—202° dieselbe Kristallform.

Aus derselben Fraktion konnte nach Isolierung von Protopin noch ein weiterer Anteil von d. l.-Tetrahydropalmatin erhalten werden.

Aus der von obigen Nichtphenolbasen befreiten alkalischen Lösung wurden die Phenolbasen in üblicher Weise vom Äther aufgenommen. Durch fraktionierte Kristallisation konnte außer einem weiteren Anteil von l.-Tetrahydrocolumbamin noch eine rechtsdrehende Base vom Schmelzpunkt 236—237° isoliert werden, die durch Methylierung in Corydalin übergeht und sich durch Mischschmelzpunkt als identisch mit Corybulbin erwies.

12) Persönliche Mitteilung.

Experimenteller Teil.

Isolierung der Hauptfraktionen.

7 kg feingepulverte Droge wurde mit einer Lösung von 300 g Aluminumsulfat in 1200 ccm H_2O befeuchtet, gründlich durchgemischt und dann mit ca. 6 Liter Benzol durchgerührt. Die breiige Masse wurde in einem Perkolator mit Benzol bei Zimmertemperatur so lange perkoliert, bis das Perkolat farblos geworden war. Das Perkolat wurde im Vakuum bis zu kleinem Volumen eingeengt (Fraktion A). Die sauer perkulierte Droge wurde mit ca. 5 Liter konzentriertem Ammoniak gründlich durchgerührt und, um das Wasser zu binden, mit 5 kg Natriumsulfat durchgemischt. Die alkalische Masse wurde wieder mit Benzol zu einem dünnen Brei durchgerührt und im Perkolator mit Benzol erschöpfend perkoliert. Das Perkolat wurde im Vakuum eingeengt (Fraktion B).

Fraktion A.

Der eingeengte sauere Benzolauszug wurde mit 2% gew. Salzsäure ausgeschüttelt; die Ausschüttlung war infolge der sofort auftretenden Emulsion, welche durch Erwärmung und Zusatz von Äther usw. nicht vollständig zu beseitigen war, mit Schwierigkeiten verbunden und trotz weit über zehnmaliger Wiederholung noch nicht erschöpfend, was an dem positiven Ausfall der Alkaloidreaktion der letzten Ausschüttlung zu erkennen war. Die gereinigte Salzsäurelösung wurde unter Kühlung mit Ammoniak versetzt, einige Zeit stehen gelassen und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Die getrockneten rohen Basen wurden in berechneter Menge 3%iger Salzsäure unter Erwärmen gelöst und durch Filtration von Verunreinigungen befreit. Das saure Filtrat wurde ammoniakalisch gemacht und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherlösungen wurden zur Trennung von Phenolbasen und Nichtphenolbasen dreimal mit 5%iger Kalilauge geschüttelt. Aus der alkalischen Lösung wurde eine kleine Menge Phenolbase erhalten, die aber in der Hauptmenge in Fraktion B gefundaen und als l.-Tetrahydrocolumbamin identifiziert wurde (s. Fraktion B). Die mit Alkali geschüttelte Ätherlösung wurde nach Waschen mit H_2O und Trocknen mit Natriumsulfat zur fraktio-

nierten Kristallisation stehen gelassen. Die erste Fraktion lieferte prismatische Kristalle, die sich an der Luft beim langen Stehen etwas gelb färbten und nach Umlösen aus Alkohol bei 135—136° schmolzen. Der Mischschmelzpunkt mit Corydalin gab keine Depression.

Die zweite Fraktion lieferte ein Gemisch von Kristallen, und zwar Prismen neben sechsseitigen großen Blättern. Zur Trennung dieses Basengemisches wurde es in berechneter Menge von 3%iger Salzsäure unter Erwärmen und Zusatz von großer Menge Wasser gelöst. Nach dem Erkalten schied sich ein schwer lösliches Chlorhydrat aus, das abgesaugt, wieder in H_2O gelöst und in üblicher Weise in freie Base umgewandelt wurde. Aus der Ätherlösung schied sich diese Base in großen sechsseitigen Blättern ab, die bei 147—148° schmolzen und mit dem aus d. l.-Tetrahydroberberin dargestellten d. l.-Tetrahydropalmatin keine Depression ergaben.

Die salzsaue Mutterlauge von dem d. l.-Tetrahydropalmatin-Chlorhydrat wurde ammoniakalisch gemacht und ausgeäthert. Aus der Ätherlösung wurde wieder ein weiterer Anteil von Corydalin erhalten.

Die dritte Fraktion lieferte wieder einen Teil von d. l.-Tetrahydropalmatin.

Aus der vierten Fraktion wurde ein Kristallgemisch erhalten. Dieses wurde in 3%iger Salzsäure unter Erwärmen gelöst. Nach dem Erkalten schied sich ein schwerlösliches Chlorhydrat aus, das abgesaugt wurde. Aus dem salzsauren Filtrat wurde wieder ein Teil Corydalin erhalten. Das schwerlösliche Chlorhydrat wurde in H_2O gelöst und nach Zusatz von Ammoniak ausgeäthert. Aus der eingeengten Ätherlösung schied sich sofort eine Base in Form von feinen Nadeln aus, welche zunächst bei 195—198° und nach wiederholtem Umlösen aus Alkohol + $CHCl_3$ bei 204—205° schmolz. Der Nachweis der Dioxymethylengruppe nach Gäbel mit Phloroglucin und Schwefelsäure war stark positiv.

$$[\alpha]_D^{20^0} = -315^\circ \text{ (in } CHCl_3 \text{ c = 0,598 in 100 ccm).}$$

Dehydrierung der Base vom Schmelzpunkt 204—205° mit Merkuriacetat und nachfolgende Hydrierung der entstandenen quartären Base zu d. l.-Tetrahydrocoptisin.

50 mg der Base vom Schmelzpunkt 204—205° wurden fein verrieben, in 5 ccm H_2O, dem ein Tropfen Eisessig zugesetzt war, suspendiert, mit 2 ccm 20%iger Merkuriacetat-Lösung versetzt und auf dem Wasserbade erwärmt. Schon nach einigen Minuten färbt sich die Lösung gelb. Nach einer halben Stunde trat eine goldgelbe Farbe auf,

die für die quartäre Base charakteristisch ist. Gleichzeitig hatte sich Merkuroacetat abgeschieden. Nach zwei Stunden wurde die Lösung abgekühlt und filtriert. Zur Entfernung von überschüssigem Merkuriacetat wurde das Filtrat mit etwa Hg geschüttelt, abgesaugt und das Filtrat mit einigen Tropfen Ameisensäure zur Entfernung von etwas gelöstem Merkuriacetat und organisch gefundenem Hg erwärmt, einige Zeit stehen gelassen und die klare Lösung abgegossen.

Zu der obigen klaren Lösung wurden einige Stücke amalgamierten Cadmium-Zink-Gemischs nach Awe eingetragen, mit 5 ccm 10%iger Schwefelsäure versetzt und auf einem Drahtnetz unter häufiger Ergänzung des verdampfenden Wassers gekocht. Nach einer Stunde wurde die Lösung fast farblos. Sie wurde von den Metallrückständen abfiltriert, alkalisch gemacht und ausgeäthert. Aus der Ätherlösung schied sich die Base nach Einengen und zweitägigem Stehen in nadelförmigen Kristallen aus, die nach Umlösen aus $CHCl_3$ + Alkohol bei 219 bis 220° schmolz und mit dem aus dem Protopin dargestellten d. l.-Tetrahydrocoptisin keine Depression gab.

Fraktion B.

(Alkalischer Benzol-Auszug.)

l.-Tetrahydrocolumbamin.

Der alkalische Benzol-Auszug wurde im Vakuum stark eingeengt; nach langem Stehen schied sich ein kristallinischer Niederschlag aus. Dieser wurde abgesaugt und in 5%iger Salzsäure unter Erwärmen gelöst. Die salzsaure Lösung wurde zunächst mit einer großen Menge Äther versetzt und nach Zusatz von Ammoniak ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde zur Isolierung der Phenolbasen mit 5%iger Kalilauge wiederholt geschüttelt. Die alkalische Lösung wurde sofort mit verdünnter Salzsäure angesäuert und nach Zusatz einer großen Menge Äther ammoniakalisch gemacht und ausgeschüttelt. Aus dieser Ätherlösung wurden durch fraktionierte Kristallisation drei Fraktionen von Kristallen erhalten:

1. F Schmelzpunkt = 239—240°
2. F Schmelzpunkt = 238—240°
3. F Schmelzpunkt = 236—239°

Die drei Fraktionen wurden getrennt, aus Alkohol-Chloroform umkristallisiert, und die erhaltenen Kristalle schmelzen dann alle bei 241—242°, die miteinander keine Depression zeigten.

$$[\alpha]\frac{20^0}{D} = 234 \text{ (in } CHCl_3 \text{ c} = 1{,}369 \text{ in 100 ccm).}$$

Methylierung der Phenolbase vom F.P. 241—242° zum l.-Tetrahydropalmatin.

50 mg dieser Base wurden in Methylalkohol mit einem Überschuß von Diazomethan übergossen und eine Nacht stehen gelassen; die Lösung wurde von den ausgeschiedenen Flocken abfiltriert, eingeengt und zur Kristallisation beiseitegestellt. Es schied sich bald das l.-Tetrahydropalmatin in großen dünnen Blättchen aus, das nach Umlösen aus Alkohol-Chloroform bei 140—141° schmolz und mit Corydalin eine starke Depression zeigte. Es bildete aus seiner Salzsäurelösung ein schwerlösliches Chlorhydrat, wie das d.-Tetrahydropalmatin und das d. l.-Tetrahydropalmatin.

Oxydativer Abbau der Phenolbase in 6-Methoxy-7-aethoxy-1-keton - 1,2,3,4 Tetrahydroisochinolin mit Kaliumpermanganat.

0,234 g der Phenolbase wurden in absolutem Methylalkohol eingetragen und dann mit überschüssiger ätherischer Diazoäthanlösung, die aus 5 g Nitroso-N-äthyl-carbaminsaurem Äthyl bereitet war, versetzt und eine Nacht stehen gelassen. Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels wurde rohe Äthylbase erhalten, die zur Reinigung in das schwerlösliche Chlorhydrat übergeführt wurde. Die wäßrige Lösung dieses Salzes wurde mit 5%iger Kalilauge alkalisch gemacht und mit absolutem Äther ausgeschüttelt. Aus der Ätherlösung schied sich dann nach dem Einengen die äthylierte Base aus, die bei 116—117° schmolz.

0,18 g äthylierte Base wurde nun in wenig verdünnter H_2SO_4 gelöst, hierauf mit Soda bis zur eben beginnenden Trübung versetzt und dann tropfenweise unter ständigem Umschütteln mit 33,6 ccm 1%iger wäßriger Kaliumpermanganatlösung versetzt. Nun wurde ohne Abtrennung des Braunsteins stärker alkalisch gemacht und im Extraktionsapparat mit absolutem Äther 24 Stunden perforiert. Der nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibende Rückstand wurde mit ca. 100 ccm heißem Wasser ausgezogen. Diese wäßrige Lösung wurde im Vakuum über Schwefelsäure zum Trocknen eingedunstet. Das erhaltene Produkt wurde quantitativ in ein Sublimationsröhrchen gebracht und einer Hochvakuumdestillation bei 0,001 mm unterworfen. Bei 210—230° ging eine Substanz über, welche nach Umlösen aus Alkohol-Äther bei 194—195° schmolz. Unter dem Mikroschmelzpunktsapparat nach Koffler sublimierte es bei 180°. Das Sublimat schmolz bei 196°. Es liegt also hier das 6-Methoxy-7-aethoxy-1-keto-1,2,3,4

tetrahydroisochinolin vor. Das 6-Aethoxy-7-methoxy-1-keto-1,2,3,4 tetrahydroisochinolin ist ausgeschlossen, da es weitaus tiefer schmilzt.

Synthese von l-Tetrahydrocolumbamin aus Berberin.
Aceton-Berberin.

30 g Berberinchlorid wurden in einem Kolben mit 600 g Wasser und 300 g Aceton auf dem Wasserbade bis zur vollkommenen Lösung erhitzt. Alsdann wurde der heißen und zuvor filtrierten Lösung Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion hinzugefügt. Die Mischung wurde hierbei sofort milchig getrübt. Die trübe Mischung wurde kräftig durchgeschüttelt; hierbei wird dieselbe vollkommen klar, indem sich die Hauptmenge des gebildeten Aceton-Berberins sofort aus der heißen Flüssigkeit kristallinisch abscheidet. Nach einigen Stunden wurde das ausgeschiedene Aceton-Berberin mit der Saugpumpe abgesaugt und mit kaltem Wasser solange gewaschen, bis das abgelaufene Filtrat auf Zusatz von Chlorbariumlösung keine Veränderung mehr erlitt. Das bei 100° gut getrocknete Präparat bildet ein zitronengelbes kristallinisches grobes Pulver (Ausbeute 20,2 g).

Darstellung des d.l.-Tetrahydroberberins durch katalytische Reduktion mit Platin-Oxyd.

20 g Aceton-Berberin wurden fein zerrieben, in Wasser suspendiert und nach Zusatz einer genügenden Menge von Eisessig auf dem Wasserbad erwärmt, um das freiwerdende Aceton zu verjagen. Die erkaltete Lösung wurde mit 0,3 g Platin-Oxyd als Katalysator hydriert. Nach etwa vier Stunden war die theoretische Menge von Wasserstoff (ca. 2,5 Liter) aufgenommen. Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert, unter Kühlung mit konzentriertem Ammoniak versetzt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde nach dem Waschen mit H_2O und Trocknen mit Natriumsulfat eingeengt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden aus Methylalkohol umkristallisiert und schmolzen bei 166—167°.

Spaltung des d.l.-Tetrahydroberberins in d.- und l.-Tetrahydroberberin.

14 g d.l.-Tetrahydroberberin wurden in 140 ccm 3%iger Essigsäure heiß gelöst und die siedende Lösung mit 7 g fein verriebenem bromkampfersulfosaurem Ammon auf einmal versetzt, worauf sofort

eine starke Fällung eintrat. Die Mischung wurde dann unter fortwährendem Umrühren nach 15 Minuten auf einer Asbestplatte erhitzt. Nach dem Erkalten schieden sich d.-Canadin und unverändertes Hydroberberin aus. Die von dem ausgeschiedenen Salz abfiltrierte Lösung, welche das linksdrehende Salz enthalten soll, wurde ammoniakalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroformauszug wurde nach Einengen mit Alkohol versetzt und weiter eingeengt. Die alkoholische Lösung wurde über Nacht stehen gelassen. Es hatte sich nach dieser Zeit eine reichliche Menge von Kristallen ausgeschieden, die fast das reine racemische Hydroberberin darstellten, denn sie zeigten in Chloroform keinen Ablenkungswinkel. Das alkoholische Filtrat wurde weiter eingeengt und zur Kristallisation stehen gelassen. Bald schieden sich Kristalle aus, die fast reines linksdrehendes Tetrahydroberberin darstellen.

$$[\alpha]_D^{20^0} = -300 \text{ (in Chloroform c} = 0{,}723 \text{ g in 100 ccm).}$$

Das reine l.-Canadin hat das Drehungsvermögen — 298,5.

Verseifung des l.-Tetrahydroberberins mit Aluminiumbromid.

2 g l.-Tetrahydroberberin wurden in 60 ccm Nitrobenzol gelöst und die Lösung durch Einstellen in eine Kältemischung abgekühlt, bis das Nitrobenzol zu erstarren begann. Zu dieser kalten Lösung wurde eine Auflösung von 3,5 g Aluminiumbromid in 36 ccm Nitrobenzol langsam in kleinen Portionen unter Umschütteln eingetragen. Die rotgefärbte Lösung wurde eine halbe Stunde unter Einhaltung von 0° und häufigem Umschütteln stehen gelassen, in 150 ccm Eiswasser, dem 10 ccm Bromwasserstoffsäure zugegeben waren, eingegossen und einige Zeit stehen gelassen.

Im Scheidetrichter wurde die Benzolschicht, in der das ausgeschiedene Hydrobromid suspendiert war, von der wäßrigen Schicht abgetrennt. Nach Absaugen des bromwasserstoffsauren Salzes wurde dieses zur Entfernung von anhaftendem Nitrobenzol mehrmals mit Äther gewaschen. Die abgetrennte wäßrige Lösung enthält noch eine kleine Menge von gelöstem Hydrobromid, das durch Zugabe von Kaliumjodid als Hydrojodid ausgefällt wurde. Das erhaltene Brom- und Jodhydrat wurde in Wasser gelöst und die Lösung mit 5%iger Kalilauge alkalisch gemacht. Zur Entfernung von unveränderter Base wurde die alkalische Lösung mit Äther wiederholt gewaschen,

hierauf angesäuert und anschließend mit $NaHCO_3$ wieder alkalisch gemacht und mit einer großen Menge Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde nach Waschen mit H_2O und Trocknen mit Natriumsulfat eingeengt. Es schied sich die Phenolbase (XI) in farblosen Kristallen aus, die im Vakuumröhrchen bei 250—252° schmolzen.

Teilweise Methylierung der Phenolbase zu d.-Tetrahydrocolumbamin.

Zur teilweisen Methylierung der obigen Phenolbase (XI) wurden 1,9 g in 90 ccm absolutem Methylalkohol gelöst und in einer ätherischen Diazomethanlösung, die aus 2,7 ccm Nitrosomethylurethan bereitet worden war, eine Stunde stehen gelassen. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde in 3%iger Salzsäure gelöst und die Lösung nach dem Versetzen mit überschüssiger 5%iger Kalilauge zur Entfernung vom vollkommen methylierten Produkt mit Äther ausgeschüttelt. Die alkalische Lösung wurde angesäuert und nach Zugabe von überschüssigem Natriumbicarbonat ausgeäthert. Aus der stark eingeengten Ätherlösung scheiden sich die Phenolbasen in fester Form aus. Sie wurden zur Entfernung von der Ausgangsbase mit 80 ccm CH_3OH erwärmt. Die ungelösten Kristalle wurden abgesaugt, mit CH_3OH nachgewaschen, in 20 ccm H_2O suspendiert und mit einigen Tropfen konzentrierter Salzsäure unter Erwärmen in Lösung gebracht. Die heiße Lösung wurde langsam abgekühlt und zur fraktionierten Kristallisation stehen gelassen. Die aus allen Fraktionen erhaltenen Chlorhydrate wurden einzeln in Wasser gelöst und nach Versetzen mit Soda ausgeäthert. Die Ätherrückstände, die aus den ersten drei Fraktionen des Chlorhydrats erhalten wurden, waren sehr gering und lieferten trotz wiederholter Umkristallisation keine einheitliche und kristallinische Verbindung. Die aus der letzten Fraktion des Chlorhydrates hergestellte freie Base war zunächst sehr unrein, so daß nach mehrmaligem Umlösen aus CH_3OH nur eine geringe Menge von reinen Kristallen erhalten werden konnte. Sie schmolzen unter dem Mikroskop bei 241—243° und zeigen mit der aus chinesischem Corydalis isolierten Phenolbase einen Mischschmelzpunkt von 241—242°.

d.l.-Tetrahydropalmatin.

Die alkalische Benzol-Mutterlauge von den beim langen Stehen ausgeschiedenen Kristallen (a) wurde mit 3%iger Salzsäure wieder-

holt ausgeschüttelt. Auch hier war die Ausschüttlung infolge der Emulsionsbildung sehr schwierig. Aus der vereinigten Salzsäurelösung schied sich beim Stehen ein schwerlöslicher Niederschlag (b) aus, der abfiltriert und in einer großen Menge Wasser unter Erwärmen gelöst wurde. Die wäßrige Lösung wurde ammoniakalisch gemacht und dreimal ausgeäthert. Die vereinigte Ätherlösung wurde mit 5%iger Kalilauge geschüttelt. Aus alkalischer Lösung wurde noch eine kleine Menge von l.-Tetrahydrocolumbamin erhalten.

Die mit Alkali geschüttelte Ätherlösung wurde nach Waschen mit H_2O und Trocknen mit Natriumsulfat eingeengt und zur fraktionierten Kristallisation stehen gelassen. Aus allen Fraktionen fielen die Kristalle in Form von sechsseitigen dünnen, glänzenden Blättchen aus, die bei 148—149° schmolzen und miteinander keine Depression gaben. Der Mischschmelzpunkt mit dem aus Berberin dargestellten d. l.-Tetrahydropalmatin zeigte keine Depression.

Protopin — Corybulbin.

Die vom schwerlöslichen Chlorhydrat (b) getrennte Salzsäurelösung wurde ammoniakalisch gemacht und mehrmals ausgeäthert. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit 5%iger Kalilauge geschüttelt. Die getrennte Ätherlösung wurde nach Waschen mit H_2O und Trocknen mit Na_2SO_4 eingeengt und zur Kristallisation stehen gelassen. Es wurden vier Fraktionen von Kristallen isoliert. Aus den ersten drei Fraktionen schieden sich Kristalle in undurchsichtigen Walzen aus, die bei 202—203° schmolzen. Aus Alkohol schieden sich dahingegen in durchsichtigen Säulen aus, die bei 206—207° schmolzen. Ein Mischschmelzpunkt mit Protopin zeigte keine Depression. Aus der letzten Fraktion wurde wieder ein Anteil von d. l.-Tetrahydropalmatin isoliert.

Die von den obigen Nichtphenolbasen befreite alkalische Lösung wurde angesäuert, ammoniakalisch gemacht und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigte Ätherlösung wurde nach dem Waschen mit H_2O und Trocknen mit Na_2SO_4 eingeengt und zur fraktionierten Kristallisation stehen gelassen. Aus den ersten zwei Fraktionen wurde wieder eine kleine Menge von l.-Tetrahydrocolumbamin isoliert. Aus der letzten Fraktion wurde eine rechtsdrehende Phenolbase erhalten, die nach Umlösen aus Alkohol-$CHCl_3$ im Vakuumröhrchen bei 236 bis 237° schmolz.

Überführung der Phenolbase vom Schmelzpunkt 236—237° in Corydalin.

50 mg der Phenolbase wurden in absolutem Äther mit Überschuß ätherischem Diazomethan versetzt und über Nacht stehen gelassen. Die Lösung wurde von ausgeschiedenen Flocken abfiltriert und eingeengt. Die eingeengte Ätherlösung wurde mit 5%iger Kalilauge ausgeschüttelt und die getrennte Ätherlösung nach Waschen mit H_2O und Trocknen mit Na_2So_4 weiter eingeengt. Nach langem Stehenlassen schied sich eine Base in etwas gelbgefärbten Prismen aus, die nach Umlösen aus Alkohol bei 135–136° schmolzen und mit Corydalin keine Depression gaben.

Zusammenfassung.

1. Aus dem chinesischen Corydalis „Corydalis Ambigua" „Yen-Ho-So" wurden Corydalin, Protopin und Corybulbin isoliert, welche sowohl von Makoshi und T. Q. Chou als auch Huang-Min-Lon isoliert und identifiziert worden sind.

2. Ferner wurde das d. l.-Tetrahydropalmatin isoliert, das schon von Huang-Min-Lon aus chinesischem Corydalis isoliert wurde und als Naturprodukt in Corydalisarten erkannt worden war.

3. Das von T. Q. Chou isolierte Corydalis E., bzw. von Huang-Min-Lon isolierte und als naturelle d. l.-Tetrahydrocoptisin identifizierte Base wurde bis jetzt noch nicht gefunden.

4. Aus Hauptfraktion B wurde eine Phenolbase vom Schmelzpunkt 241—242° isoliert und durch Analyse und Synthese als l.-Tetrahydrocolumbamin einwandfrei bewiesen und somit das linksdrehende Tetrahydrocolumbamin als Naturprodukt zum ersten Male in Corydalisarten erkannt.

5. Das Vorhandensein von l.-Tetrahydrocoptisin im chinesischen Corydalis, das schon von Huang-Min-Lon angenommen und fast gleichzeitig von T. Q. Chou näher sichergestellt wurde, wurde auch von mir isoliert und durch Überführung in das inaktive Tetrahydrocoptisin bestätigt.

6. Die Isolierung der einzelnen Fraktionen ist wegen der großen Anzahl von Alkaloiden mit kleinem Prozentsatz sehr schwierig und mannigfaltig, so daß eine genaue Beschreibung der einzelnen Gänge fast unmöglich ist.

7. Betreffs der Mengenverhältnisse der einzelnen Alkaloide sei noch vermerkt, daß Corydalin, Protopin und Corybulbin die Hauptbestand-

teile darstellen und die Mengenverhältnisse der Reihenfolge entsprechen. Zu den zweiten Hauptbestandteilen zählen dann das l.-Tetrahydrocolumbamin und das d. l.-Tetrahydropalmatin. Die übrigen Basen scheinen sehr wenig in der Droge vorhanden zu sein.

8. Die folgende Tabelle zeigt, daß die Erforschung der Konstitution der Alkaloide von chinesischer Corydalis noch nicht restlos ist:

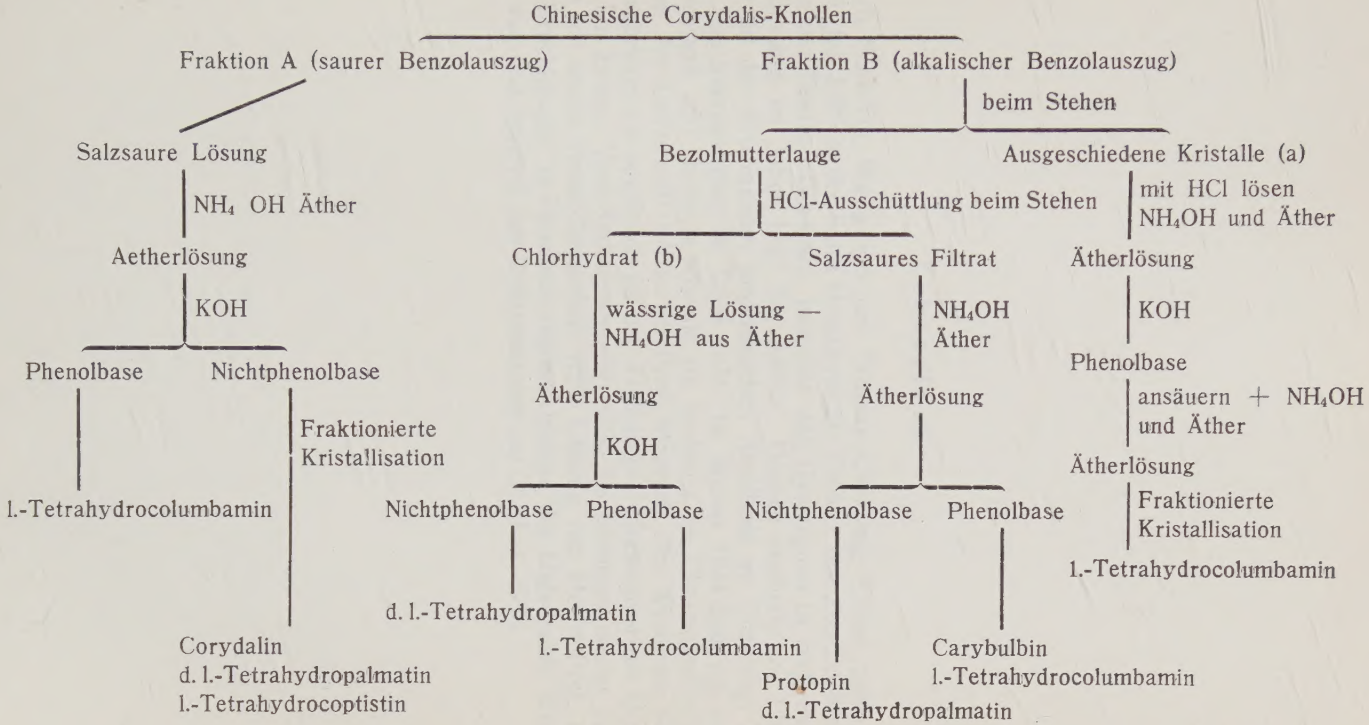
Corydalis	A	= Corydalin
„	B	= d. l.-Tetrahydropalmatin
„	C	= Protopin
„	D	= l.-Tetrahydrocoptisin
„	E	= d. l.-Tetrahydrocoptisin
„	F	= Corybulbin
„	H	= (quartäre Base)
„	I	= —
„	J	= —
„	K	= —
„	L	= —
„	M	= β-Homochelidonin

Außerdem hat Huang-Min-Lon noch mehrere Pikrate von den quartären Basen aus chinesischem Corydalis dargestellt, von denen er nur das Coptisin und das schon von Makoshi isolierte Dehydrocorydalin identifiziert hat. Die übrigen Pikrate mit verschiedenen Kristallformen und Schmelzpunkten, die Huang-Min-Lon nicht weiter untersucht hat, deuten darauf hin, daß noch mehr quartäre Basen vorhanden sind.

Die vorliegende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut und Laboratorium für angewandte Chemie der Universität Würzburg ausgeführt. Herrn Professor Dr. F. v. Bruchhausen bin ich für die ständige Förderung meiner wissenschaftlichen Ausbildung zu bleibendem Dank verpflichtet.

Ebenso spreche ich besten Dank Herrn Dr. H. W. Bersch für die in freundlicher Weise übernommene Korrektur meiner Dissertation, sowie Herrn Dr. Huang-Min-Lon für seine liebenswürdige Unterstützung meiner Promotionsarbeit aus.

Schematische Darstellung der Isolierung.



Lebenslauf.

Ich Schü-Yin Wang aus der Provinz Chekiang - China, geboren am 19. Juli 1901 in der Stadt Huang-jen als Tochter des Zun-Sin Wang und seiner Ehefrau Gin-Chen, besuchte das Gymnasium in Hangchow und bestand im Jahre 1923 das Abitur. Danach studierte ich Pharmazie an der Provinzialen medizinischen Akademie zu Chekiang, bestand das Staatsexamen im Jahre 1931. Im Winter 1934 kam ich nach Deutschland und studierte Chemie ein Semester im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin bei Prof. Mannich. Im Wintersemester 1935 arbeitete ich organisch an der Technischen Hochschule bei Herrn Prof. Dr. Friese. Vom Sommersemester 1936 bis Sommersemester 1938 führte ich meine Promotionsarbeit unter Leitung von Herrn Prof. Dr. F. v. Bruchhausen im Pharmazeutischen Institut der Universität Würzburg aus und bestand das Doktorexamen am 24. Juni 1938.